



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

ژنوتیپ های شایع هیپاتیت C و تعیین عوامل خطر توزیع ژنوتیپی در

استان بوشهر در سال ۱۳۸۶

دانشجو: احسان جلوداری

استاد راهنما و مشاور آمار:

کتابیون وحدت متخصص بیماری های عفونی گروه داخلی

استاد مشاور:

سید سجاد اقبالی متخصص پاتولوژی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

درمانی بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است

مرداد ۱۳۸۷



تقديم به :

کسانی که جملات من نمیتواند خوبی عاشاق را ستایش کند

بدان که دلش به بزرگی دریاست و یک عمر است برای خانواوه عمر می
گذرانند.

مادر که دلش به باکی دریاست و یک عمر است که بی مزد بود و بی
منت.

خواهر و دوست عزیز شیره که همیشه با من است.

برادر مهربان و دوست دلشنگی را می بینم .

تقدیر و تشکر از:

استاد خانم دکتر وحدت

استاد آقای دکتر اقبالی

استاد آقای دکتر بحتوی

و تمامی دوستان عزیز که طی هفت سال زندگی در بوشهر امید بخش من بودند :

رضا کسراییان ، مجتبی کریمی ، داود الماسی ، مهدی آذرشب ، مهدی نعمتی ،

فرهاد بشیری ، اسماعیل احمدی ، داریوش باتشی ، حسین منور صادق ، جلال

شجاعت ، ایمان دیلمی ، آرشام حمیدی ، یعقوب خسروی ، حسین نیک روش

چکیده

ژنوتیپ های شایع هپاتیت C و تعیین عوامل خطر توزیع ژنوتیپی در استان بوشهر در سال ۱۳۸۶

هدف مطالعه: تعیین ژنوتیپهای شایع HCV و تعیین عوامل خطر توزیع ژنوتیپی

معرفی: ویروس هپاتیت C اصلی ترین علت هپاتیت ویروسی Non A-Non B خوانده میشود. هپاتیت C از علل اصلی بیماری مزمن کبدی و سرطان هپاتوسلولار در دنیا میباشد. تعیین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C علاوه بر اهمیت بالینی و اپیدمیولوژی یک ارزش تعیین کننده پیش آگهی نیز دارد. راه انتقال به طور عمده تزریق خون و فراورده های آن میباشد. انتقال از مادر به فرزند و خالکوبی و... اهمیت کمتری برخوردار است. در حال حاضر اعتیاد تزریقی درون رگی راه اصلی انتقال بیماری در کشور های در حال توسعه است.

مواد و روش کار: مطالعه بر روی ۶۰ بیمار HCV Antibody + با تست ELISA اندازه گیری شد که روش 4 INNOTEST HCV Ab استفاده شد و با HCV nested PCR (5-UTR) وجود RNA ویروسی و ژنوتیپ آن تایید شد.

نتایج: در مطالعه ما ۶۰ مورد داشتیم که (۹۱/۷٪) مرد و (۸/۳٪) زن، تعداد (۶۳/۳٪) مزدوج و (۳۶/۷٪) مجرد بودند. از نظر توزیع ژنوتیپی، ژنوتیپ 3a با ۳۸/۳٪، ژنوتیپ 1a با ۳۶/۷٪، و ۱۰٪ موارد nontypable و ژنوتیپ 1b، ۵٪ و ۳/۳، 2a، بقیه هر کدام ۱/۷٪ موارد بودند. که شامل 3b و 4 و 1a-2b و 3a-1b. IVDU بودن با داشتن ژنوتیپ 3a رابطه معنا دار ($p < 0.05$) داشت. ۱۸/۳۳٪ موارد هیچ کدام از عوامل خطر نداشتند. ۸/۳٪ موارد فقط سابقه دندانپزشکی داشتند.

بحث: این مطالعه اولین گزارش از وضعیت اپیدمیولوژی مولکولی HCV در استان بوشهر است و در نتایج آن تعداد بیماران مرد به طور محسوسی بالاتر از زنان است و دلیل آن بیشتر بودن معتادان تزریقی مرد که راه اصلی انتقال Hep C میباشد. وجود راه های فرعی انتقال که توسط پزشک یا بیماران مورد توجه قرار نمیگیرد باید مورد توجه قرار بگیرد.

کلید واژه: هپاتیت C، توزیع ژنوتیپی، معتاد تزریقی درون رگی (IVDU)

فهرست مطالب

۱- فصل اول (مقدمه).....	۱
A. کلیات	۲
B. بیان مساله	۲۴
C. اهداف و فرضیات مطالعه	۲۶
۲- فصل دوم	۲۹
مروری بر متون	۲۹
۳- فصل سوم	۴۶
مواد و روش کار	۴۶
۴- فصل چهارم	۴۹
نتایج	۴۹
۵- فصل پنجم	۵۵
A. بحث و نتیجه گیری	۵۵

۶۵..... B. پیشنهادات

۶۷..... منابع

۷۲..... خلاصه انگلیسی (Absrtact)

۷۴..... پیوست

۷۵..... (مقاله)

فهرست جداول :

۱) جدول ژنوتیپهای HCV (۱-۲)

۲) جدول توزیع ژنوتیپی (۱-۴)

۳) جدول مقایسه ای مطالعات در ایران (۱-۵)

۴) جدول مقایسه ای اروپا (۲-۵)

۵) جدول مقایسه ای خاور میانه (۳-۵)

فهرست نمودارها :

۱) نمودار توزیع ژنوتیپی در بین افراد IVDU (معتاد درون رگی تزریقی). (۱-۴)

فهرست علائم اختصاری

HCV = hepatitis C virus

HCC = Hepatic cellular carcinoma

RNA = ribo nucleic acid

RIBA = recombinant immune blot assay

RF = rheumatoid factor

PCR = polymerase chain reaction

RT-PCR = reverse transcription PCR

HBV = hepatitis B virus

HBsAg = hepatitis B (s)antigene

HBsAb = hepatitis B (s)antibody

EIA = Enzyme Immuno Assay

ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ALT = alanine transaminase

AST = aspartate transaminase

HLA-DRB = human leukocyte antigen-

MALT = Mucosa-associated lymphoid tissue.

HIV = human immunosuppressive virus

IVDU = Intra Venus Drug User

IG = immune globulin

STD = sexual transmitted disease

RUQ = right upper quadrant

AFP = alpha feto protein

IFN = interferon

OLT = orthostatic liver transplantation

UT = undetermined

HCV AB = HCV antibody

RFLP = Restriction fragment length polymorphism

ESRD = end stage renal disease

5'-UTR = untranslated region

SD = standard deviation

OR = odd ratio

فصل اول

مقدمه

کلیات

هپاتیت :

هپاتیت به گروهی از اختلالات ناشی از بیماریهای ویروسی، سمی، دارویی، ایمونولوژیک اطلاق میشود که یافته پاتولوژیک مشترکشان نکروز موضعی یا گسترده سلولهای کبدی و ارتشاح سلولهای التهابی به نواحی اطراف پورت یا داخل پارانشیم است.

سیر بیماری آن میتواند از یک بیماری خفیف و نا مشخص تا اختلال شدید عملکرد سلولهای کبدی، یرقان واضح، نقص انعقاد و ناراحتی های عصبی می باشد.

هپاتیت حاد کمتر از شش هفته طول میکشد و در نهایت بیمار یا کاملاً بهبود می یابد یا به علت نکروز وسیع کبد ظرف کمتر از ۸ هفته، نارسایی کبدی و انسفالوپاتی مرحله ۳ و ۴ (خواب آلودگی شدید و کوما) پیدا می کند. (۲)

هپاتیت مزمن بیش از ۶ ماه طول میکشد و اشکال شدید آن با نکروز تکه تکه ای (piecemeal necrosis) و نکروز پل زننده (bridging necrosis) مشخص می شوند.

از آنجا که چنین تغییراتی در هپاتیت حاد نیز دیده میشود تشخیص بافتی هپاتیت مزمن زمانی مطرح میشود که شواهد پیشرفت به سمت سیروز از قبیل اسکار فیبری (نشانه دژنراسیون سلولی) و به هم خوردن ساختمان لبولی کبد وجود داشته باشد. نتیجه نهایی و برگشت ناپذیر اسکار فیبری و دژنراسیون سلولهای کبدی در آسیب های مختلف، سیروز است.

در سیروز نواحی فیبری به هم پیوسته که ندولهای مشتق از کانونهای دژنراسیون سلولهای کبدی را احاطه کرده اند، جای ساختمان طبیعی را میگیرد و با به هم زدن بستر عروقی باعث هایپرتانسیون پورت و شتهای داخل کبدی میشوند.

نتیجه تمام این تغییرات در نهایت کاهش خونرسانی، تشدید آسیبهای بافتی و در نهایت اسکروز کبد است. (۲)

هپاتیت C یکی از انواع ویروسی کبد است که سابقاً non A-non B خوانده میشد و با کشف عامل آن، به این نام خوانده شد این عفونت میل زیادی به مزمن شدن دارد. در ادامه ازمان عامل عمده ایست جهت پیشرفت به سمت سیروز کبدی و کارسینوم سلول کبدی (HCC) به طوری که عامل سالانه ۸ تا ۱۰ هزار مرگ در آمریکا می باشد. (۱)

در کشور ما نیز هپاتیت C از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است ، و مخصوصاً در سالهای اخیر متأسفانه با ورود خونهای آلوده به ویروس HCV شاهد افزایش چشمگیر مبتلایان در کشور بوده ایم.

امروزه جهت تعیین روند و سیر بیماری و پیش آگهی و استراتژی درمانی در بیماران اقدام به انجام بیوپسی از بافت کبد می شود و از آنجا که این شیوه بسیار تهاجمی است یافتن راه مناسبتر جهت ارزیابی غیر تهاجمی بافت کبد همواره مورد توجه محققین بوده است. (۲)

هپاتیت ویروسی :

از زمان باستان تا قبل از جنگ جهانی دوم، اطلاعات بشر در مورد ماهیت یکی از بیماری های کبد ناشناخته مانده بود. اما در این زمان انفجاری در اطلاعات بشر در مورد هپاتیت ویروسی پدید آمد و در این عرصه پیشرفت های شگرفی حاصل شد . در این زمان بود که ماهیت انتقال دهانی_مدفوعی هپاتیتی که بعداً A و E خوانده شد کشف شد. (۲)

ویروس هپاتیت C که قبل از شناسایی آن هپاتیت non A non B خوانده میشد . RNA ویروسی خطی و تک رشته ای با اثری مثبت دارای ۹۶۰۰ نوکلئوتید است . سازمان ژنومی آن شبیه

فلاوی ویروس ها و پستی ویروس ها ست. درون یک کپسید (nucleo capsid) است که مجموعاً یک پاکت (envelop) مشتق از غشای میزبان قرار دارد .

تکه کروموزومی ۵۰ نانومتری ویروسی توسط میکروسکوپ الکترونی دیده شده است .

ویروس HCV حاوی تنها یک ژن است که یک پلی پروتیین تقریباً ۳۰۰۰ اسید آمینه ای ویروس را کد میکند. انتهای ۵' این ژنوم شامل یک ناحیه ترجمه نشده (حاوی جایگاه ورود ریبوزوم داخلی) در مجاورت ژنهای مربوط به پروتیین های ساختمانی پروتیین نوکلئوکپسید مرکزی و دو گلیکو پروتیین پوشینه ای به نامهای E1,E2/NS1 میباشد . ناحیه ۵' ترجمه نشده و ژنهای مرکزی در میان انواع ژنوتیپها به شدت محافظت میشوند ولی پروتیینهای پوشینه ای توسط منطقه بسیار متغیری کد میشوند این منطقه بسیار متغیر ممکن است ویروس را از هدف گیری سیستم ایمنی میزبان بر ضد پروتیین های پوشینه ای و قابل دسترسی ویروس در امان نگه دارد. انتهای ۳' ژنوم شامل ژنهای سازنده پروتیین های غیر ساختمانی (nonstructural) میباشد . ۵-۱-۱ که اولین دودمان گزارش شده HCV و ردیف نوکلئوتید هایی که C100-3 را کد میکند در ژن NS4 قرار دارند. C100-3 پروتیین نو ترکیب ویروسی بود که در آزمون سنجش ایمونولوژیک برای تعیین آنتی بادی ضد HCV مورد استفاده قرار گرفت و RNA polymerase وابسته به RNA که از طریق آن عمل همانند سازی ویروس هپاتیت C انجام میگردد، توسط ناحیه NS5 رمزگشایی می شود به دلیل آنکه همانند سازی ویروس هپاتیت C از طریق DNA نمی باشد ژنوم این ویروس در ژنوم میزبان درج نمی شود از آنجا که این ویروس با عیار بسیار پایین در خون وجود دارد و مشاهده ذرات ویروسی با قطر ۴۰-۶۰ نانومتر دشوار است . سرعت همانند سازی HCV بسیار بالا و با سرعت ۲۱۰ ویریون در روز و نیمه عمر آن ۲/۷ ساعت است. تاکنون حداقل شش ژنوتیپ متمایز از ویروس HCV و نیز گروه هایی از هر ژنوتیپ مشخص

شد. (۱) البته در یک مقاله علمی در آمریکا تقسیم بندی کامل تر و دقیق تری از ویروس هپاتیت C به عمل آورده است که ۱۱ گروه با زیر گروه های آن تقسیم بندی شده است :

1a, 1b, 1c
2a, 2b, 2c
3a, 3b
4a, 4b, 4c, 4d, 4e
5a
6a
7a, 7b
8a, 8b
9a
10a
11a

(۲۴)

پدید آمدن این ژنوتیپ ها و شبه گونه های مختلف هپاتیت C به علت میزان بالای وقوع جهش در این ویروس میباشد و این امر باعث تداخل در ایمنی هومورال موثر میشود . وجود آنتی بادیهای خنثی کننده HCV شناسایی شده است، اما عمر آنها کوتاه میباشد و عفونت HCV سبب مصونیت دایمی در برابر آلودگی مجدد با ایزوله های دیگر ویروس یا حتی همان ایزوله ویروسی نمی شود .

بنا بر این به نظر میرسد پس از عفونت حاد HCV نه ایمنی هترولوگ نه ایمنی هومولوگ هیچ یک به وجود نمی آید بعضی از ژنوتیپ های HCV انتشار جهانی دارند در حالی که برخی دیگر دارای محدودیت جغرافیایی هستند . به علاوه در ژنوتیپ های مختلف تفاوت هایی در پاسخ دهی به درمانهای ضد ویروسی گزارش شده است .

اولین آزمون آنتی بادی ضد C100-3 راشناسایی کند که یک تا سه ماه بعد و گاهی حتی تا یکسال بعد مثبت میشد. نسل دوم آزمونها پروتیین های نو ترکیب C22-3 و C33-c را مورد شناسایی قرار میداد که حساسیت آن ۲۰ درصد بیشتر بود و آنتی HCV را ۳۰ تا ۹۰ روز زودتریعی در دوره هپاتیت حاد ردیابی میکند و در نسل سوم پروتیین های حاصله از ناحیه NS5 مورد شناسایی قرار میگرفت که این آزمون anti-HCV را حتی زودتر از تست های قبلی مشخص میکند به علت آنکه این آزمون های ایمنی در اندازه گیری anti-HCV در نمونه های بالینی غیر اختصاصی عمل می کنند. آزمون ایمونوبلات نو ترکیبی تکمیلی (supplementary recombinant immune blot assay) عرضه شد. این رویکرد پاسخ مثبت کاذب را که با ویژگی های غیر ویروسی همراه است را مشخص میکند. برای تایید ارزش نمونه هایی که از نظر anti-HCV مثبت هستند به ویژه در بیمارانی که احتمال سابقه عفونت حقیقی در آنها کم است مثل اهدا کنندگان خون (blood donors) و یا کسانی که فاکتور مخدوش کننده در سرم دارند مثل RF که سبب مثبت کاذب شدن می شود، این روش نیز با روشهای تشخیص HCV _ RNA جایگزین شده است.

حساس ترین شاخص وجود HCV RNA است که نیاز به تقویت مولکولی از طریق PCR و یا تقویت مولکولی از طریق رونویسی دارد هیبریدیزاسیون DNA مکمل با PCR روش دیگری برای شناسایی HCV RNA می باشد که به سادگی قابل انجام است ولی حساسیت آن یک تا دو برابر کمتر میباشد. HCV RNA چند روز پس از مواجهه با HCV و قبل از ظهور آنتی HCV قابل شناسایی و جداسازی است. این شاخص در تمام مدت عفونت HCV مثبت باقی میماند. با این وجود در بیمارانی که به هپاتیت مزمن C هستند گاهی HCV RNA فقط به طور متناوب قابل شناسایی است. با استفاده

از پروب های مولکولی حساس جهت شناسایی HCV RNA وجود HCV در حال همانند سازی در لنفوسیت های خون محیطی افراد آلوده مشخص شده است . (۱)

به هر حال همانند آلودگی لنفوسیتها به HBV ارتباط بالینی آلودگی این سلولها به HCV نیز مشخص نمیشد.

ولی مهمترین کشف این زمان را شاید باید شناسایی Australian antigen توسط Blumberg و همکارانش دانست. این آنتی ژن در واقع پوشش (envelop) ویروسی هپاتیت B بود و HBSAg نام گرفت.

این مارکر سرولوژیک راه را برای شناسایی هپاتیتی که قبلا ناشی از سرم دانسته میشد از هپاتیت فراهم کرد . به علاوه پیشرفتهایی که بعدا در زمینه ساخت واکسن از این آنتی ژن به دست آمد موجب کاهش چشمگیر بروز hepato cellular carcinoma در مناطق اندمیک شد .

در سال ۱۹۴۰ تنها دو ویروس A و B را عامل تمام موارد هپاتیت ویروسی می دانستند ولی حدود ۲۰ سال گذشته است که به انواع دیگر پی برده اند.

سپس در مطالعات سرولوژیک به نوعی دیگر از هپاتیت برخورد شد که در هیچ کدام از دسته های A و B قرار نمی گرفت و چون تا آن زمان شناخته نشده بود آنرا نوع Non A Non B خواندند.

این عامل موجب شد تا علی رغم جداسازی دهندگان خونی مبتلا به ویروسی هپاتیت B باز هم در عده ای دیده میشود (به علاوه اینکه این نوع هپاتیت بیشتر به سمت مزمن شدن پیش میرفت).

در همین هنگام ویروس Delta کشف شد که عامل hepatitis D شناخته شد و آن را مسئول بخش عمده موارد هپاتیت سریع (Fulminant hepatitis) و نیز عامل ایجاد نارسایی کبدی

(hepatic failure) در انواع شدیدتر هپاتیت دانستند . پیشرفت های بعدی در تکنیکهای بیولوژی مولکولی منجر به شناسایی ویروس هپاتیت C توسط Houghton و همکاران شد و مشخص شد که این عامل همان عامل هپاتیت نوع Non A Non B می باشد .

بعدها مشخص شد که هپاتیت F همان هپاتیت E است و نیز آخرین نوع شناخته شده کبدی یعنی نوع G هنوز نامشخص است که چه قدر با آسیب کبدی ارتباط دارد . احتمال می رود که در آینده بر تعداد انواع هپاتیت های ویروسی افزوده شود .

امروزه هپاتیت ویروسی یک مشکل عمده بهداشتی در سطح جهان محسوب میشود و عامل عمده بیماری کبدی می باشد .

سالانه ۳۰۰۰۰۰ مورد جدید از هپاتیت ویروسی در ایالات متحده اتفاق می افتد که هر چند خوشبختانه موارد کمی به صورت Fulminant در می آیند ، اما هزاران مورد از انواع B و C منجر به نوع مزمن هپاتیت می شوند .

هر چند پیشرفت های بهداشتی و ارتقای سلامت جامعه موجب کاهش مبتلایان به هپاتیت B شده است ، اما در فرد مبتلا به هپاتیت C تا ۸۵٪ شانس مزمن شدن دارد .

بیش از ۱۵۰۰۰ مرگ سالانه ناشی از chronic viral hepatitis در آمریکا ثبت می شود و شواهد نشان می دهد که این آمار در آینده به ۲۵۰۰۰ نفر خواهد رسید . هزینه ای که به واسطه این بیماری ها ایجاد می شود سر به آسمان می گذارد .

پیشرفت هایی که در زمینه بیولوژی مولکولی ، کشت سلولی و مدل های حیوانی به وجود آمده است موجب ارتقا شیوه های بیمار یابی و توسعه واکسیناسیون و بهبود درمان ضد ویروسی شده است.

هپاتیت C :

HCV نیز مانند خیلی ویروسهای RNA دار سالانه دستخوش تغییرات زیادی قرار میگیرند (حدوداً ۲۰۰۰ در سال) حتی به دلیل همین جهش ها گاهی حالت ضد ایمنی بدن پیدا میکنند .
به همین دلیل دیده میشود که در آمریکا و ژاپن حدوداً ۲۳٪ و بین آمینواسیدهای آنها ۱۵٪ اختلاف وجود دارد .

و به همین دلیل است که عفونت زایی مجدد در افراد به وفور دیده میشود و به علاوه بر این تهیه واکسن نیز علیه HCV نیز امری مشکل است. دیده شده است که در مواردی که فردی مبتلا به بیماری مزمن هپاتیت C میباشد و فرم حاد بیماری نیز روی آن سوار میشود که در واقع یک تایپ دیگر از ویروس هپاتیت که شاید در اثر جهش تولید شده باشد مسئول این حالت است.

دو جمعیت از ویروس در جمعیت شناسای شده است (بر اساس تجزیه گراویان تراکم)
کسر high density که به نظر میرسد آزاد است یا اینکه به ایمونوگلوبولین متصل می شود و کسر Lower density که به لیپو پروتیین های LDL باند می شود .

مکانیسم مقابله گر سیستم ایمنی :

هر دو نوع پاسخ اختصاصی و غیر اختصاصی سیستم ایمنی در مقابله با HCV وجود دارد .
نوع غیر اختصاصی نیز شامل پاسخ Humoral و Cellular میباشد .

هر دو بازوی humoral و cellular در بیشتر مبتلایان به بیماری مزمن فعال اند .

آنتی بادی هایی که علیه HCV در این زمان تولید می شوند اساس تشخیص بیماری را تشکیل می دهند .

پاسخ سرولوژی بر علیه HCV هنوز کاملاً شناخته نشده است.

طی مطالعاتی که روی شامپانزه انجام شده دیده شده که عفونت تجربی در شامپانزه ها (۴روزه) بعد از تزریق عفونت به این جانوران خود را نشان می دهد. ولی در مواردی که فرد در اثر تزریق خون آلوده مبتلا به هپاتیت C میشود این عفونت (۱ تا ۳ هفته) بعد از تزریق در فرد ایجاد میشود .

از آنجایی که افزایش سطح سرمی آنزیمهای کبدی در فاز حاد بیماری ایجاد می گردد در نتیجه نمیتوان ارتباطی بین افزایش ALT , HCV RNA در مراحل دیررس مشاهده کرد.

سه فرم بیماری با ویروس HCV گزارش شده است .

الف) انتشار ویروس در خون به صورت گذرا که این فرم در هپاتیت حاد دیده میشود .

ب) انتشار ویروس در خون به صورت متناوب که در مواردی که هپاتیت مزمن دیده میشود بدین صورت که ابتدا با هپاتیت گذرا شروع میشود و بعد از یک دوره بهبودی با انتشار ویروس در خون عفونت عود میکند.

تست های تشخیصی :

تست های Screening مورد استفاده در تشخیص HCV، شامل شیوه های بسیار پیچیده و جدیدی هستند که به موجب آنها آنتی بادی Anti-HCV شناسایی میشوند. این شیوه ها را (EIA) (Enzyme Immuno Assay) می نامند . که شیوه ای در دسترس ارزان است .

۳ نسل از شیوه جدید وجود دارد:

نسل اول (EIA-1) در اوایل شناسایی ابداع شده و روش موثری بود برای شناسایی HCV اهدا کنندگان خون مبتلا. با این حال حساسیت این تست چندان زیاد نبود و تنها ۸۰ درصد از مبتلایان را مشخص می کرد، در نتیجه موارد مثبت کاذب در جمعیت هایی که HCV در آنها ناشایع یا کم شایع بود زیاد می شد.

در نتیجه تست هایی اصلاحی دیگری برای این شیوه لازم بود که RIBA ابداع شد، که مخفف Recombinant Immuno Blot Assay میباشد که خصوصاً اهمیتش در مواردی است که شیوع HCV در آن مناطق کم است یا مثلاً در شناسایی در اهدا کنندگان خون.

البته باید توجه داشت که این شیوه (RIBA) به دقت EIA نیست نباید به تنهایی برای screening به کار رود و نیز در مواردی که ALT سرم بالاست و ریسک فاکتورها هم وجود دارند نیازی به تثبیت تشخیص با RIBA نیست.

نسل دوم تست های تشخیصی یا (EIA-2) که از سال ۱۹۹۲ ابداع شد بسیار حساس تر از نسل اول بوده تا ۹۵٪ از موارد مبتلا را تشخیص می داد و روش بسیار مناسبی برای screening اهدا کنندگان خون می باشد.

آخرین شیوه یا نسل سوم از تست های تشخیصی (EIA-3) از سال ۱۹۹۷ در آمریکا برای غربالگری فراورده های خونی مورد استفاده قرار میگیرد و نیز در بعضی مراکز جانشین (EIA-2) شده است. (۲)

اپیدمیولوژی :

بیماریابی معمول اهدا کنندگان خون از نظر HBsAg و منابع تجاری خون در اوایل دهه ۱۹۷۰ موجب میزان فراوانی هپاتیت ناشی از انتقال خون شد ولی آن را از بین نبرد. در این دهه احتمال گرفتن هپاتیت پس از دریافت خونهاى اهدایی و از نظر HBsAb بررسی شده بودند تقریباً ۱۰ درصد به ازای هر نفر بود (تا ۰/۹ درصد به ازای هر واحد خون): ۹۰ تا ۹۵ درصد این موارد بر اساس رد کردن هپاتیت A, B از طریق سرولوژی، تحت عنوان Hepatitis non A non B طبقه بندی شدند. در بیمارانی که نیاز به تزریق فراورده های خونی تهیه شده از افراد مختلف نظیر کنسانتره فاکتورهای انعقادی داشتند خطر ابتلا به ۲۰ تا ۳۰ درصد میرسید.

طی دهه ۱۹۸۰ به دلیل کنار رفتن داوطلبانه اهدا کنندگان خون که دارای عوامل خطر سازی مانند ایدز بودند و نیز ابداع روشهای بیماریابی اهدا کنندگان جهت تشخیص anti HIV احتمال ابتلا به هپاتیت ناشی از انتقال خون باز هم کمتر شده بود به زیر ۵ درصد رسید. در اوایل ۱۹۹۰ در درجه اول به دلیل ابداع آزمون های بیمار یابی جایگزین برای تشخیص هپاتیت non A non B و متعاقباً پس از کشف HCV، ایمونواسی نسل اول برای anti HCV شیوع هپاتیت ناشی از انتقال خون باز هم کاهش یافت. که در تحقیق کلینیکال میزان بروز هپاتیت ناشی از انتقال خون از حد پایه ۳/۸ درصد در هر بیمار بود که پس از ابداع روشهای جایگزین به ۱/۵ درصد و بعد از ابداع آزمون anti HCV نسل اول به ۰/۶ درصد کاهش یافت. ابداع نسل دوم anti HCV شیوع آن را به یک در صد هزار رساند. و با به کار گیری آزمون PCR این نتایج در حال بهتر شدن است.

علاوه بر انتقال ویروس از راه خون هپاتیت C میتواند از سایر راه های پوستی نظیر تزریق داروهای داخل وریدی منتقل شود. همچنین این ویروس میتواند از راه مواجهه شغلی با خون منتقل

شود و احتمال ابتلا در بخشهای همودیالیز بیشتر است . پس از کنترل اهدا کنندگان خون و کاهش تعداد معتادان تزریقی درون رگی یا IVDU (Intra Venous Drug User) که فراوانی کلی تا ۸۰ درصد کاهش یافت . پس از کنار گذاشتن واحدهای پلاسمای anti HCV مثبت از منابع جمع آوری شده از اهدا کنندگان، موارد اسپورادیک نادری از هپاتیت C دیده شد که ایمونوگلوبولین وریدی (IG) دریافت کرده بودند.

درصد وجود شواهد سرولوژیک عفونت HCV در گروههای مختلف عبارت است از : ۹۰ درصد در بیمارانی که سابقه ای از هپاتیت ناشی از انتقال خون داشتند (که تقریباً همه آنها قبل از سال ۱۹۹۲ که آزمونهای نسل دوم بیماریابی ابداع شدند اتفاق افتاده بود) هموفیلی ها و سایر افرادی که با فاکتورهای انعقادی درمان می شدند و نیز مصرف کنندگان داروهای تزریقی : ۶۰ تا ۷۰ درصد از مبتلایان به هپاتیت اسپورادیک "non A non B" که عوامل خطر ساز مشخصی ندارند، ۵/۰ درصد از داوطلبان اهدا خون ، ۱/۸ درصد از جمعیت عمومی USA که رقمی معادل ۴ میلیون نفر است . میزان فراوانی عفونت HCV در اکثر کشورهای جهان مشابه است ولی در برخی کشورها مثل مصر شیوع عفونت HCV فوق العاده بالاست (بیش از ۲۰ درصد) که این شیوع بالا به وسایل آلوده مورد استفاده در اعمال پزشکی و روشهای تزریق غیر ایمن نسبت داده میشود .

اغلب اهدا کنندگان خون بدون علامت ، واجد anti HCV هستند و تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد که هپاتیت افرادی حاد نوع C در آن ها گزارش شده ، در هیچ گروه خطر خاصی جای نمیگیرند : با وجود این پس از سوالات دقیق ، بسیاری از این اهدا کنندگان خون ، اعمال توأم با خطر را به خاطر می آورند.

به عنوان عفونت منتقله از راه خون HCV بالقوه میتواند از راه جنسی و حول حوش زایمان منتقل شود، با این حال هیچ کدام از این دو راه در انتقال هپاتیت C نقشی ندارند. با اینکه ۱۰ تا ۱۵

درصد مبتلایان به هپاتیت C حاد منشا بالقوه عفونت را انتقال جنسی میدانستند، اغلب مطالعات نتوانستند انتقال جنسی را برای این عامل مشخص کنند. شانس انتقال جنسی و حول و حوش زایمان را تقریباً ۵ درصد میدانند علاوه بر آن به نظر میرسد که انتقال جنسی به زیر گروههای خاص محدود شوند مثل مولتی پارتنرها و STD ها. و انتقال در کسانی که یک شریک جنسی دارند نادر است. تغذیه با شیر مادر خطر انتقال مادر به شیرخوار را بیشتر نمیکند. عفونت در میان کارکنان بهداشتی در مقایسه با افراد عادی جامعه بیشتر نیست با این حال کارکنان بهداشتی به دلیل ورود اتفاقی سوزن که تاثیر حدود ۳ درصد است.

در ابتدا به عفونت مستعدتر هستند. انتقال عفونت در تماس بین افراد خانواده نادر است.

اکثر گروههای که شیوع عفونت HCV در بین آنها بالاست عبارتند از: بیمارانی که به همودیالیز و پیوند اعضا نیاز دارند و آنها یی که به انتقال خون نیاز پیدا میکنند. در افرادی که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده ممکن است سطح anti HCV قابل تشخیص نباشد و برای تشخیص بیماری باید HCV RNA را سنجید با اینکه موارد جدید هپاتیت حاد نادر است موارد تازه تشخیص داده شده در میان افراد سالمی که ۲ تا ۳ دهه قبل طی دوره کوتاهی از داروهای تزریقی استفاده میکردند شایع است این گونه موارد غالباً سالها تشخیص داده نمی شوند تا اینکه به دنبال بیمار یابی آزمایشگاهی در مواردی مثل معاینات معمول پزشکی درخواست فرم بیمه و اهدا خون کشف میشوند. (۱)

در ایالات متحده بیشترین شیوع در جوانان دیده می شود به خصوص در نژاد های آمریکای لاتین و با اندک شیوع بیشتر در مردان.

بیشترین ریسک فاکتور در موارد ابتلا جدید ، تزریق درون رگی در IDU هاست ولی ۶۰ در صد از مبتلایان هیچ گونه ریسک فاکتوری را ذکر نمیکنند . هر چند در تاریخچه آن بروز رفتارهای پر خطر وجود دارد . با این بروز بیماری از سال ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۵ به شدت کاهش یافته است.

شیوع جهانی ابتلا به HCV به طور متوسط ۰/۵ تا ۲ درصد است . مناطق محدودی وجود دارد که شیوع بیماری در آنها بسیار بالاست ، نظیر ۶ درصد در کنگو و بعضی مناطق عربستان سعودی و بیشتر از ۶ درصد از در بعضی اجتماعات ایزوله ژاپن .

هپاتیت C مزمن عمده ترین عامل بیماری کبدی در ایالات متحده امریکا است و در سال بین ۸ تا ۱۰۰۰۰ مرگ بر اثر آن اتفاق می افتد.

بیشتر سن شیوع در مردان در سن ۶۹ سالگی دیده میشود و در نژاد های دو رگه (مثلا افریقایی امریکایی) بیشتر است تا نژاد سیاه . هنوز هم انتقال خون عامل عمده انتقال بیماری می باشد به خصوص در سنین بالای ۵۰ سال.

راه های انتقال بیماری به قرار زیر اند :

-Intra venus drug abuser

-Health care workers

-Transfusion associated

-Perinatal transmission

-Hemodialysis

-Transplantation

-Sexual transmission

-Sporadic

به طور کلی میزان شیوع HCV در جهان رقمی بین ۰/۳ تا ۱/۵٪ میباشد و در ایالات متحده این میزان به ۰/۶٪ میرسد.

تظاهرات بالینی :

acute HCV infection –

با افزایش سطح آمینو ترانسفراز های خون از هفته ۲ تا ۲۶ بعد از ابتلا شروع می شود. و این دوره کمون (incubation period) در حد میانه بین هپاتیت A، B است. حدودا ۸۰ درصد مبتلایان در هفته ۵ تا ۱۲ افزایش سطح ترانس آمینازها را نشان میدهند. معمولا ALT در ۷۵ درصد مبتلایان تا ۱۵ برابر حداکثر نرمال قرار دارد.

HCV RNA نیز در خون در روزهای اولیه ابتلا دیده می شود هر چند Anti-HCV تا هفته های ۶ و ۵ دیده نمی شود.

بیشتر موارد بدون علامت هستند و علایم بیماری در کمتر از ۳۰ درصد موارد دیده میشود و آنچنان نیست که در زندگی روزانه اختلال ایجاد کند.

تظاهرات حاد اختصاصی نیست و با تظاهرات سایر انواع هپاتیت فرقی نمیکند و شامل موارد

زیر هستند .:

درد شکمی

از دست دادن وزن

بی اشتها

درد ماهیچه ای و مفاصل

خستگی

تب

راش (ندرتا)

یرقان که در کمتر از یک سوم مبتلایان مشاهده می شود.

این علائم در ظرف ۱ تا ۳ ماه برطرف می شوند.

نارسایی کبدی برق آسا (Fulminant hepatic failure) بسیار به ندرت اتفاق می افتد .

در حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد مبتلایان به سمت ازمان میروند (هنگامی که بیماری به مدت ۳ تا ۶ ماه پایدار

می ماند بسیار بعید است که مزمن شوند).

Chronic HCV infection-

بیشتر مبتلایان به نوع مزمن بیماری ، افزایش سطح آنزیم های کبدی را بدون وجود علائم

بیماری کبدی ، دارند . تنها ۶ درصد علامت دارند که خستگی عمده ترین علامت آن است . همچنین

درد مبهم RUQ به طور متناوب و وضعیتی دیده می شود . سایر علامت های کمتر شایع تر شامل : بی

اشتهایی ، تهوع ، خارش و درد ماهیچه و مفاصل و این موضوع مهم است که ذکر شود که هر چند

علائم بیماری در بیماران مبتلا به Fibrosis و cirrhosis شایعتر است ولی ارتباط ضعیفی بین شدت بیماری از نظر بافت شناسی (histologic) با علائم بیماری وجود دارد.

معاینه فیزیکی (Physical Exam) زمانی که علائم سیروز وجود دارد بسیار کمک کننده است . در این زمان ۷۹ درصد در لمس، ۳۴ درصد نیز بزرگی طحال (splenomegaly) دارند.

سطح ALT سرم معمولاً اندکی افزایش یافته است . ۱/۳ بیماران ALT نرمال دارند . و در ۲۵٪ موارد نیز سطح آن بیشتر ۲ برابر نرمال است . در ۳۰ تا ۴۰٪ موارد تنها گهگاهی افزایش سطح ALT را در طول ۱۲ تا ۱۸ ماه شروع بیماری هستیم . رابطه اندکی میان سطح HCV-RNA و تظاهرات بافت شناسی وجود دارد.

پیشرفت بالینی و بافت شناسایی بیماری :

مطالعات و مشاهدات نشان داده اند که ارتباط نزدیکی میان بیماری مزمن هپاتیت C و ابتلا به سیروز یا سرطان هپاتوسلولار (HCC) در آینده وجود دارد . برخی از صاحب نظران معتقدند که پیشرفت به سمت این عوارض در تمامی مبتلایان اجتناب ناپذیر است ، در حالی که برخی دیگر بر این باور نیستند . مطالعات مختلف نشان می دهند که بیماری مزمن هپاتیت C به آرامی پیشرفت می کند در حالیکه تظاهرات بالینی آن اندک است به خصوص در دهه اول و دوم ابتلا .

۱۶ تا ۲۰٪ از مبتلایان به هپاتیت C حاد در عرض ۸ تا ۱۴ سال مبتلا به سیروز شده اند . متوسط مدت مشاهده مشاهده شده از زمان ابتلا تا تظاهرات سیروتیک ۲۱ سال است . هر چند گاهی تا ۵۰ سال هم طول میکشد و بستگی به شدت التهاب و درجه فیروز بافتی دارد . ریسک ابتلا ۱۰ ساله به سیروز

در کسانی که از نظر بافتی التهاب اندک و حقیقی دارند. ۱٪ در افراد با شدت متوسط ۴۴٪ و در مبتلایان با شدت متوسط تا شدید ۱۰۰٪ می باشد.

هپاتیت C یکی از علل عمده موارد منجر به پیوند کبد در ایالات متحده است و در حدود ۲۰٪ از ۴ هزار مورد پیوند کبد سالانه در این کشور به خاطر آن انجام می شود.

هپاتیت C با سرطان هپاتوسلولار کبدی (HCC) نیز است هر چند این عارضه در مبتلایانی که دچار سیروز شده اند کمتر دیده میشود. ریسک ابتلا سالانه به HCC در آمریکا و تقریباً در اروپا ۱/۴٪ در سیروزی هاست هر چند که این میزان در کشورهایی مانند ایتالیا و ژاپن بالاتر است (۲.۶ تا ۶.۸٪).

متوسط مدتی که طول می کشد تا فردی مبتلا به هپاتیت C مبتلا به HCC شود ۲۸ تا ۲۹ سال است. در ارتباط مستقیم با افزایش سطح الفافیتوپروتئین (AFP) است. در غیر مبتلایان به HCC در حد نرمال است هر چند ممکن سن اندکی افزایش یابد (100ng/ml). ۴۳٪ از مبتلایان سیروزی AFP در حد بین ۱۰ تا ۱۰۰ ng/ml دارند.

فاکتورهای موثر در پیشرفت HCV:

همه مبتلایان به هپاتیت C به سمت عوارض پیشرفت نمی کنند. در واقع ریسک عوارض به شرح زیر است:

۷۰٪ به سمت ازمان

۳۰٪ ریسک ابتلا به سیروز

۲۵٪ ریسک ابتلا به نارسایی

با این وجود چندین عامل مربوط به ویروس ، میزبان و محیط در تسریع روند ابتلا به عوارض نقش دارند. مهمترین این عوامل الکل است. مطالعات نشان داده است مه مصرف الکل خصوصاً مقدار زیاد آن رابطه مستقیم با بروز عوارض کبدی در مبتلایان به هپاتیت C دارد. وجود ارتباط بین سیگار و عوارض به صورت ضعیفی مطرح شده است . عوامل مرتبط با میزبان هم مهم هستند ، به نظر میرسد ریسک بروز عوارض و پیشرفت بیماری در صورتی که سن ابتلا بین ۵۰ تا ۵۵ سال باشد بیشتر است. برخی مطالعات نشان میدهند که احتمالاً HLA DRB¹ در بروز شدیدتر علایم موثر است . مطالعات بر روی عوامل ویروسی نشان می دهد ویروس type 1 بیماری شدیدتری نسبت type 2 به ایجاد میکند.

تظاهرات خارج کبدی:

چندین تظاهر خارج کبدی مرتبط با عفونت HCV شناخته شده اند که به نظر می رسد منشأ اتو ایمیون داشته باشد هر چند در بیشتر موارد علت اصلی دقیقاً شناخته نشده است.

تظاهرات خارج کبدی عفونت :

-Immunoglobulin production and /or desposition

Auto antibodies

Cryoglobulinemia

Leukocytoclastic vasculitis

Membranoproliferative glomeronephritis

β -cell lymphoma

Plasma cytoma

MALT

-Auto Immune

Throiditis

Sjogren sx

Idiopathic thrombo cytopenic purpura

Lichen planus

-Unknown mechanism

Porphyria cutanea tarda

پیشگیری و درمان :

خط مشی های توصیه شده به افراد آلوده به ویروس HCV

- تعیین تمام افراد Anti HCV + و HCV RNA به عنوان افراد بالقوه آلوده .

- عدم اهدا خون عضو یا منی semen

- رعایت احتیاط در ارتباط های جنسی

- واکسیناسیون بر علیه هپاتیت A و B

- اجتناب از عوامل خطر زای انتقال بیماری

- اجتناب از مصرف الکل

درمان ضد ویروسی :

هدف اصلی از درمان عفونت HCV جلوگیری از پیشرفت بیماری و مرگ است . در نوع مزمن هدف ، شامل نابودی ویروس یا طولانی کردن مدت سرکوب تکثیر ویروس ، کاهش التهاب کبد ، و سرانجام کاهش میزان عوارض پیشرفته کبدی است .

به کار گیری بالینی اینترفرون (IFN) ، تنها عاملی که فعالیت ضد ویروسی آن شناخته شده است به عنوان عامل مهار کننده کوتاه مدت HCV در حال انجام است .

هر چند نقش اینترفرون در کاهش التهاب کبدی شناخته شده است ولی مطالعه جامعی هنوز نقش آنرا در کاهش میزان پیشرفت به سمت سیروز ، نارسایی کبدی یا مرگ نشان نداده است .

Type 1 اینترفرون ها (آلفا و بتا) تنها عوامل شناخته شده در درمان عفونت هستند.

یک فراورده گلیکوپروتئینی طبیعی است که توسط سلولها علیه ویروس ساخته HCV می شود.

Alpha-IFN یک فراورده گلیکوپروتئینی طبیعی است که توسط سلولها علیه ویروس ساخته میشود.

اینترفرونها تکثیر DNA ,RNA ویروسها از جمله ویروس HCV را مهار میکنند که این فرایند با مکانیسم های گوناگون صورت می گیرد.

سایر اعمال درمانی :

در کنار اینترفرون درمانی ، برخی کاربرد Ursodioxy cholic acid ، ایندومتاسین و فلوپوتومی را نیز مفید دانسته اند. (۲)

بیان مساله

با توجه به انجام واکسیناسیون هپاتیت B در ایران و کنترل نسبی آن و عدم توجه کافی به معضل شیوع سریع هپاتیت C هم اکنون HCV یکی از مهمترین علل هپاتیت و بیشترین علت پیوند کبد در بیشتر کشور هاست (1). فرکانس عفونت ۳-۵ درصد در ۱۷۰ میلیون جمعیت جهان برآورد میشود (2). ویروس هپاتیت C از طریق خون که میتواند تا سه روز در خون خشک بقا یابد و میتواند با یک تماس اتفاقی باعث آلودگی شود (3). HCVcAg یک شاخص اطلاعاتی کیفی برای HCV viremia میباشد. سرولوژی و روش western blot (screening tests) دو روش تایید شده هستند که هر کدام محدودیت هایی دارند. انتی بادی اختصاصی HCV در فاز حاد اولیه عفونت افزایش پیدا نخواهد کرد ولی در فاز کلیرانس مثبت باقی خواهد ماند. نتایج مثبت کاذب مکررا گزارش شده است. تست وسترن بلات میتواند انتی بادی اختصاصی بر پایه ساختاری یا غیر ساختاری بودن انتی ژنها را تشخیص دهد. که با ویژگی بالا در فاز حاد منفی و در دوره کلیرانس مثبت میباشد . (4,5). و این تست جهت تایید تشخیص در انتی بادی مثبت ها استفاده میشود. بوسیله تست RIBA در بین ۱۷۷ بیمار HCV مثبت 69.5% HCV RNA مثبت بودند (6). پس پیشنهاد میشود در کل بیماران hcv مزمن HCV RNA تست شود . (7). امروزه PCR قابل اطمینان ترین روش تشخیصی جهت viral load and genotype hcv infection است. این تست در فاز اولیه حاد عفونت نیز مثبت میشود.

(8) . بررسی پیشرفت درمان با تخمین بار ویروس ممکن میباشد . پزشکان قادر خواهند بود موثر ترین

دوره درمانی را به وسیله گزارشات ژنوتیپ PCR به خوبی انتخاب کنند .(9). (۲۵)